Weitere Beiträge zur Kenntnis der Wirkung der Sapogenine.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Fritz Thieme.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Rostock.
Rats- und Universitäts-Buchdruckerei von Adlers Erben, G. m. b. H.
1912.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
zu Rostock.

Referent: Herr Prof. Dr. Kobert.

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553615_0102

I. Einleitung.

Es gab eine Zeit, in welcher der eine Autor alle Sapogenine für wirksam erklärte, der andere wieder umgekehrt behauptete, sie seien durchweg wirkungslos. Um diese Verschiedenheit der Ansichten auf ihre Richtigkeit zu prüfen, hat im vorigen Jahre Laube[1]) im hiesigen Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie Untersuchungen über die Wirkung der Sapogenine auf das Blut angestellt.

Das Endergebnis dieser Untersuchungen ist folgendes: „Es gibt Sapogenine, die bei Anwendung großer Dosen gar nicht haemolytisch wirken, bei Anwendung viel kleinerer Dosen aber vollständige Haemolyse, d. h. Austritt alles Haemoglobins aus allen vorhandenen roten Blutkörperchen in einprozentigen Blutkochsalzmischungen hervorrufen."

Statt der Haemolyse trat bei Laubes Versuchen bei den stärkeren Konzentrationen der in Rede stehenden

[1]) W. Laube, Beitr. z. Kenntnis d. Wirkung einiger Sapogenine und der zugehörigen Saponine auf das Blut. Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 10. 1912.

Saponine Ausflockung ein. Dies ist jedoch, wie Laube mit Recht betont, nicht ein für alle Sapogenine gültiges Gesetz; es ist im Gegenteil sicher, daß die einzelnen Sapogenine untereinander durchaus nicht identisch sind, ja daß sie sich nicht einmal analog verhalten. Es ist daher unmöglich, aus der Untersuchung einiger weniger Sapogenine einen Schluß auf die Wirkungsweise auch der übrigen zu ziehen; sondern es muß die ganze Reihe der noch nicht geprüften Stoffe einzeln durchuntersucht werden. Sie müssen ferner nicht nur in ihrer Wirkung auf Blut im Reagensglas, sondern auch bei Einspritzung unter die Haut oder ins Blut geprüft werden.

II. Welche Sapogenine wurden bisher untersucht und wie wirken sie?

Ehe ich an die Beschreibung meiner eigenen Experimente gehe, will ich in Kürze zunächst die einzelnen Sapogenine, auf die sich die Laubeschen Versuche beziehen, aufzählen.

1. Die ersten Versuche stellte Laube mit der weißen Seifenwurzel, Radix Saponariae albae, an und zwar sowohl mit der ungespaltenen Saponinmuttersubstanz, dem Saponalbin, als auch mit dem Anfangs- und Endsapogenin. Was diese Ausdrücke bedeuten, wird weiter unten erörtert werden. Das Anfangssapogenin wirkt wie das Saponalbin auch in starker Konzentration nur

haemolytisch auf Blut; die haemolysierende Kraft des Anfangssapogenins steht aber der des Saponalbins bedeutend nach. Eine andere Eigenschaft als die, zu haemolysieren, kommt also dem Anfangssapogenin unserer Droge, was Blut anlangt, nicht zu; es vermag also in keiner Konzentration Blutkörperchen auszuflocken. Auch das Endsapogenin besitzt nicht die große haemolytische Kraft, die dem Saponalbin zukommt. Dem Anfangssapogenin gegenüber zeigt es aber eine weitere interessante Eigenschaft, nämlich die, daß es in gewissen höheren Dosen bei der von Laube gewählten Versuchsanordnung ausflockend auf das Blut wirkte.

2. Bei Versuchen mit ungespaltenem Assamtheesamensapotoxin, auch Assamin genannt, und dessen Anfangssapogenin ergab sich folgendes: Die hämolytische Wirkung des Assamin-Sapogenins ist im allgemeinen sogar eine stärkere als diejenige des Assaminsapotoxins. Eine andere auf Blut bezügliche Eigenschaft, namentlich die, Ausflockung zu bewirken, kommt diesem Sapogenin unter keinen Bedingungen zu.

3. Mit Versuchen über Mowrin und Maclayetin schließt die Arbeit Laubes. Mowrin ist das Saponin aus Bassia latifolia und Maclayetin das vom Entdecker, Prof. Spiegel, unserem Institute gütigst zur Verfügung gestellte Sapogenin der Bassia Maclayana. Da die beiden Bassiaarten sich recht nahe stehen, kann das Sapogenin der einen wohl als dem der anderen ähnlich angesehen werden. Das zum Maclayetin gehörige

Saponin sowie seine Muttersubstanz sind nämlich zurzeit nirgends zu haben. Das Mowrin und Maclayetin besitzen nach Laube eine ziemlich gleich starke hämolysierende Kraft. Eine andere Eigenschaft steht ihnen nicht zu. Laube ist geneigt, das Maclayetin Spiegels als Anfangssapogenin aufzufassen und die Vermutung auszusprechen, daß den Anfangssapogeninen wohl meist nur hämolytische, den Endsapogeninen unter gewissen Umständen aber wohl auch ausflockende Eigenschaften für Blut zukommen.

Weitere Untersuchungen mit Sapogeninen sind bisher sehr spärlich angestellt worden. Brandl[1]), dem es 1906 gelang, ein stark wirkendes, chemisch reines Sapogenin zu gewinnen, fand, daß dieses Sapogenin der Agrostemmasäure und des Agrostemmsapotoxins die hämolytischen und sonstigen Giftwirkungen der Muttersubstanz unverändert zeigen. Er sah dies Sapogenin als Endsapogenin an, während Kobert[2]) es als Anfangssapogenin anspricht. Als Endsapogenin faßt Kobert eine andere Substanz auf, die Brandl als Sapogeninabbausäure bezeichnet.

Flieringa[3]) hat ein von ihm kürzlich dargestelltes, uns hier fernliegendes Sapogenin der Trevesia sundaica als ganz unwirksam bezeichnet.

---

[1]) Archiv für exper. Path. u. Therap. Bd. 54. Über Sapotoxin und Sapogenin von Agrostemma Githago.

[2]) Kobert, in Abderhaldens biochem. Handbuch Bd. 7, I. Hälfte. 1910.

[3]) J. Flieringa, Archiv der Pharmazie 1911 Bd. 249, S. 161. Über das Saponin aus den Blättern der Trevesia sundaica.

III. Wie bekommt man die Sapogenine und welches ist der Unterschied zwischen Anfangs- und Endsapogeninen?

Die Saponine sind Ester, welche mehrere Zuckermoleküle (Pentosen, Hexosen) enthalten. Bei hydrolytischer Spaltung der Saponine treten die Zuckermoleküle meist nicht alle mit einem Mal aus, sondern successive. So entstehen nacheinander folgende Substanzen: 1. In einem ersten Stadium entstehen aus einem Molekül Saponin unter Wasseraufnahme ein Molekül Zucker und daneben ein sekundäres Glycosid, welches aber nicht mehr in Wasser wie die Saponine löslich ist, sondern wie die Sapogenine darin unlöslich ist. Kobert nennt diese Substanz Anfangssapogenin. Solcher Anfangssapogenine kann es mehrere auf einander folgende geben. 2. Durch energische weitere Hydrolyse, namentlich in alkoholischen Lösungen, entsteht neben weiterem Zucker schließlich ein zuckerfreies, also nicht mehr glycosidisches Sapogenin; dies nennt Kobert Endsapogenin. Einzelne Anfangssapogenine sind in der Natur präformiert vorhanden, so z. B. in der Kastanie und in den Digitalisblättern.

Die Bezeichnung der Sapogenine durch einfaches Anhängen der Silbe genin an den Stamm des Saponins, also z. B. Seneginin für die Sapogenine des Senegins ist natürlich nach den Gesagten ungenau. Man muß sagen Seneginanfangssapogenin und Seneginendsapoge-

nin. Da die Quillajarinde und die Senegawurzel je zwei Saponine enthalten, können diese Drogen also mindestens je 4 Sapogenine liefern. Für die Saponine der Assamteesamen hat Halberkann gezeigt, daß vielleicht sogar mehr als vier Genine existieren.

Ich stellte mir Anfangssapogenine aus der zu untersuchenden Droge selbst dar, und zwar stets nach der gleichen Methode und unter denselben Bedingungen, damit man meine Ergebnisse jederzeit nachprüfen kann. Zum raschen und guten Verständnis führe ich ein Beispiel an, analog dem ich alle Drogen behandelte. Ich schließe daran die Berechnung an, wie viel wirksames Anfangssapogenin in 1 ccm der erhaltenen Substanz enthalten ist.

Bereitung des Seneginins aus der Senegawurzel.

11 g gut zerkleinerte Wurzel werden mit 110 ccm destillierten Wassers und einigen Tropfen Natriumcarbonats, nämlich mit soviel, daß am Ende des Erhitzens keine saure Reaktion mehr vorhanden ist, bei 70—75° zwei Stunden erhitzt, dann abgepreßt und der Wurzelrückstand nochmal zwei Stunden mit 110 ccm destillierten Wassers bei derselben Temperatur extrahiert und abgepreßt. Die vereinigten Kolaturen werden filtriert und auf 220 ccm gebracht. Von diesen 220 ccm werden zwei Teile gebildet. Teil I = 20 ccm entspricht 1 g Wurzel, Teil II = 200 ccm entspricht 10 g Wurzel. Beide werden gesondert aber in gleicher Weise mit dem 10ten Teile 10 %iger H_2SO_4 (also die 20 ccm mit 2 ccm Säure und die 200 mit 20 ccm Säure) versetzt und zwei

Stunden bei 70—80° gehalten. Dabei scheidet sich in beiden Teilen eine weißliche flockige Masse ab, das Senegaanfangssapogenin. In Wahrheit liegt nach Atlaß[1] ein Gemisch der Anfangssapogenine zweier Saponine, nämlich der Polygalasäure und des eigentlichen Senegins vor. Da jedoch die Polygalasäure nur in recht geringen Mengen vorhanden ist und dem Senegin sehr ähnlich wirkt, habe ich beide Anfangssapogenine hier unter dem Namen Senegaanfangssapogenine — verkürzt Seneginin — zusammengefaßt. Das in Wasser bei saurer Reaktion unlösliche Gemisch der beiden Anfangssapogenine sowohl der Portion I als der Portion II wird nach dem Abkühlen auf zwei Filtern gesammelt und gewaschen. Dann wird Seneginin I in 20 ccm destillierten Wassers und einigen Tropfen NH_3 unter Erwärmen gelöst und quantitativ in eine Glasschale filtriert und eingedampft und gewogen. Es ergeben sich 32,5 mg; also liefert 1 g Wurzel 32,5 mg Seneginin. Teil II wird in 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung und einigen Tropfen NaOH gelöst und filtriert. 1 ccm $= \frac{10}{50}$ g Wurzel = 0,2 g Wurzel = 6,5 mg Seneginin lufttrocken gewogen, d. h. ohne Trocknen bei 110°. Das der ersten Portion ist als Ammonsalz, das der zweiten als Natriumsalz vorhanden. Für die Wägung eignet sich Ammoniak zur Neutralisierung besser als Natron, da der Ueberschuß auf dem

---

[1]) Joseph Atlaß, Arbeiten d. pharm. Instituts zu Dorpat, hrsg. von R. Kobert, Bd. I., S. 57 (1888).

Wasserbade verdunstet. Für biologische Versuche ist ein Natriumsalz vorzuziehen. Ohne Zusatz von Alkali sind alle Sapogenine saurer Natur und zu Versuchen schon ihrer Unlöslichkeit wegen unbrauchbar. Ein Eindunsten zur Trockne soll bei Portion II besser nicht stattfinden, da getrocknete freie Sapogenine sehr leicht schwerlöslich, ja unlöslich werden und dabei ihre chemische Zusammensetzung sowie ihre biologischen Eigenschaften ändern. Eben deshalb ziehe ich die vorsichtige Selbstdarstellung ohne Eindampfung zur Trockne vor.

Die Endsapogenine wurden nicht selbst dargestellt, sondern die Präparate wurden aus chemischen Fabriken bezogen, da die Selbstdarstellung überaus schwierig ist. Nur das Sapogenin der Bassia latifolia wurde von Prof. Spiegel in Berlin in Gestalt schöner Kristalle dargestellt und uns zur Untersuchung eingesandt. Das Lösen aller Sapogenine ist in Kochsalzlösung ohne weiteren Zusatz unmöglich; in kochsalzfreier Natronlauge lösen sie sich meist gut; aber bei Zusatz von Kochsalz tritt leicht Trübung ein. Falls das Kochsalz chlorcalciumhaltig ist, kommt es oft sogar zu einer Fällung, da die Löslichkeit von Sapogenincalcium minimal ist. Alle Fabrikpräparate wurden nach Möglichkeit in einer Verdünnung 1 : 100 in physiologischer Kochsalzlösung unter Zusatz von einigen Tropfen NaOH gelöst. 1 ccm entsprach also dann 10 mg Sapogenin. Die Lösungen mußten übrigens eine Spur alkalisch reagieren, da sonst nach einiger Zeit eine Ausfällung eintritt. Diese geringe Alkalität der Lösungen hat jedoch auf die Versuche

keinen störenden Einfluß. Alle Lösungen wurden möglichst steril gehalten und, soweit es tunlich war, frisch verwendet.

IV. Eigene Versuche an Blut mit Sapogeninen.

Meine Aufgabe war es nun, den Einfluß verschiedener bisher ungeprüfter Sapogenine sowohl auf das Blut als auf den Tierorganismus zu untersuchen. Zuerst gebe ich meine Blutversuche wieder. Der Gang aller meiner Versuche war der, daß ich in eine Reihe von Reagensgläschen je 5 ccm 2 %iger Suspension defibrinierten frischen Blutes teils von Menschen, teils von Tieren goß, dazu die Sapogeninlösung tat, welche durch Zusatz von phys. Kochsalzlösung stets auf ein Volumen von 5 ccm gebracht wurde, so daß im ganzen stets 10 ccm vorhanden waren, und daß die Blutverdünnung 1 %ig wurde. Jedes Gläschen wurde vorsichtig einmal umgeschüttelt und dann unberührt stehen gelassen in einem Raum von Stubentemperatur. 1 bis 2 Gläser erhielten nur 5 ccm Blut plus 5 ccm phys. Kochsalzlösung und dienten zur Kontrolle. Die Ablesung der Wirkung erfolgte niemals später als nach 24 Stunden, da bei längerem Fortsetzen des Versuches leicht Autolyse eintreten kann. Jeder Versuch wurde mehrmals gemacht, bis ein sicheres Resultat erzielt wurde. Alle Versuche, in denen die Kontrollgläschen Abnormitäten

zeigten, wurden verworfen. Dies ist dringend nötig, da sonst ganz falsche Ergebnisse mit in Kauf genommen werden müssen.

1. Versuche mit Anfangssapogenin der Senegawurzel.

Bei allen meinen Untersuchungen benutzte ich das Gemisch der selbst dargestellten Anfangssapogenine der Radix Senegae concisa, welche kurz vorher frisch von der Firma Merck bezogen und auf ihre Güte untersucht worden war. Wie Prof. Kobert[1]) soeben in einem längeren Vortrage auseinander gesetzt hat, ändern die Saponindrogen z. T. beim langen Lagern ihren Gehalt an Saponinen. Ob sie auch den der daraus darstellbaren Anfangssapogenine ändern, ist unbekannt. Es wäre aber doch denkbar, daß der Zerfall der Glycoside in der Droge bis über das Stadium der Anfangssapogenine hinausginge. Aus diesem Grunde zog ich frische Droge vor.

Ich werde an dieser Stelle zunächst einige Versuche genau so wiedergeben wie ich sie anstellte, während die vielen anderen nicht in extenso angeführt werden sollen.

Versuch I.

Ich benutzte mit 98 % physiolog. Kochsalzlösung versetztes defibriniertes Blut aus der menschlichen Placenta. 1 ccm der Giftlösung enthielt 6,5 mg Sapogenin (0,2 g Senegawurzel entsprechend) von der Firma Merck bezogen.

Glas	I	5 ccm	+ 5 ccm	phys. Na Cl-Lsg.	zur	Kontrolle	
„	II	5 „	+ 5 „	„ 20 mg	Seneginin	enthaltend	
„	III	5 „	+ 5 „	„ 19.5 „	„	„	
„	IV	5 „	+ 5 „	„ 13.0 „	„	„	
„	V	5 „	5 „	„ 6.5 „	„	„	

[1]) Ber. d. Deutschen pharmac. Gesellschaft, 1912, Aprilheft.

Glas VI 5 ccm + 5 ccm, 2.6 mg Seneginin enth.
„ VII 5 „ + 5 „ 1.9 „ „ „
„ VIII 5 „ + 5 „ 1.3 „ „ „
„ IX 5 „ + 5 „ 0.65 „ „ „
„ X 5 „ + 5 „ 0.32 „ „ „
„ XI 5 „ + 5 „ 0.2 „ „ „
„ XII 5 „ + 5 „ phys. Na Cl-Lsg. zur Kontrolle.

In Glas I—VIII trat sofort totale Hämolyse ein, in Glas IX nach ½ Stunde; Glas X war nach 24 Stunden total gelöst und XI partiell. I und XII, die zur Kontrolle dienten, blieben innerhalb 24 Stunden unverändert.

Ergebnis: Es erfolgte noch totale Hämolyse des durch die Verdünnung 1 %ig gewordenen Menschenblutes bei einer Verdünnung von 0,32 mg Seneginins: 10 ccm = 3,2: 100 000, d. h. von **1 : 31 250**; in einer Verdünnung von 1: 50 000 erfolgte noch partielle Auflösung der Blutkörperchen. Auf die Wurzel berechnet, ergibt sich das Seneginin aus 10 mg Wurzel: 10 ccm = **1 : 1000** als Grenze der totalen Hämolyse. Wiederholungen dieses Versuches ergaben ähnliche Resultate.

II. Versuch.

2 %iges Blut vom Kaninchen wird mit Seneginin behandelt. Glas I 5 ccm + 5 ccm phys. Na Cl zur Kontrolle. In Glas II—VI 19,0—1,6 mg Seneginin enthaltend tritt innerhalb 15 Min. totale Hämolyse ein. Die Gläser VII, VIII und X, XI, die bis zu 0,32 mg Seneginin abwärts enthalten, sind nach 24 Stunden total gelöst. Glas XII mit 0,2 mg Seneginin gibt keine Hämolyse mehr.

Ergebnis: Bei einer Verdünnung des Seneginins von **1 : 31 250** erfolgte totale Hämolyse, in größerer Verdünnung nicht mehr. Auf Wurzel berechnet ergibt sich **1 : 1000.**

Alle weiteren Versuche nach diesem Schema aufzuführen, würde zu viel Raum einnehmen. Ich glaube, es ist übersichtlicher, wenn die mit den verschiedenen Blutarten gesammelten Resultate in einer Tabelle zusammengestellt werden.

Tabelle I.

№	Blutart	Tot. Haemol. trat noch ein bei Verdünnung des Seneginins von:	Auf Wurzel berechnet ergibt sich als Grenze der Hämolyse:	Das Senegon von Rosenthaler löste noch total bei einer Verdünnung von:
1	Mensch	1: 31 250	1: 1000	1: 20 000
2	Kaninchen	1: 31 250	1: 1000	
3	Pferd	1: 30 000	1: 960	1: 25 000
4	Kalb	1: 25 000	1: 800	1: 25 000
5	Meerschwein	1: 20 000	1: 640	
6	Rind	1: 15 000	1: 480	
7	Schwein	1: 15 000	1: 480	
8	Hammel	1: 8 000	1: 260	
9	Taube	1: 8 000	1: 260	
10	Hund	1: 7 000	1: 230	

Gesamtergebnis: 1. Wie die Tabelle I zeigt, verhalten sich die verschiedenen Blutarten dem Anfangssapogenin der Senega gegenüber verschieden. Die stärkste hämolytische Kraft zeigt das Sapogenin gegenüber dem Menschen- und Kaninchenblut. Hier ergibt sich 1: 31 250 als Grenze. Am widerstandsfähigsten ist das Blut des Hundes, Hammels und der Taube. Hier ergibt sich 1: 8000 bis 1: 7000 als Grenze. Das Blut des Kalbes — 1: 25 000 — ist empfindlicher als das des Rindes — 1: 15 000.

2. Die Wirkungsstärke des Senegons[1]) beträgt für Menschenblut 1: 20 000 und für Pferdeblut 1: 25 000. Daraus ergibt sich, daß bei unserer Droge das Anfangssapogenin für diese Blutarten etwas stärker wirkt als das Senegon, für andere aber wesentlich schwächer und für Kalbsblut ergeben sich die gleichen Werte. Vergleiche jedoch Ergebnis 4.

3. Das Senegasapogenin wirkt bei mir in großen und kleinen Dosen nur hämolysierend, nicht ausflockend.

4. Auf Wurzel berechnet, ergibt sich als Grenze der totalen Hämolyse durch das Sapogenin bei Mensch und Kaninchen 1: 1000, während bei Hammel, Taube und Hund der Wert um etwa das Vierfache sinkt, also abgerundet auf 1: 250 angesetzt werden kann. Berechnen wir nach Regenauer und Kobert auf Wurzel die Grenze der totalen Hämolyse, welche durch die unzerkochten Saponine der Droge hervorgerufen wird, so ergibt sich 1: 2000. Danach wirkt die unzerkochte Droge entschieden stärker als die zerkochte. Das Senegon kann also nicht das einzige Saponin der Droge sein.

5. Der Gehalt der Wurzel an Sapogenin beträgt **3,25** %.

14 Tage nach Aufstellung der Blutproben wiederholte ich zufällig mit der gestandenen Giftlösung einen

---

[1]) W. Regenauer, ein Beitrag zur biolog. Wertbestimmung einiger Saponindrogen, Inaugural-Dissertation, Rostock 1912. — R. Kobert, Über die pharmakol. Bedeutung und die biol. Wertbestimmung der Sassaparillen und ihnen verwandter Drogen. Berichte der Deutschen Pharmaz. Ges., Jg. 22, 1912, S. 205.

Versuch mit Menschenblut. Da beobachtete ich, daß die hämolysierende Kraft über die Hälfte abgenommen hatte. Ich prüfte dies am Meerschwein- und Hundeblut nach, wo sich der gleiche Befund ergab. Senegasapogeninlösungen büßen also beim Stehen an Wirksamkeit ein. Auch Kobert schreibt in Abderhaldens biochem. Handlexikon, daß die Sapogeninlösung der Agrostemma Githago bei längerem Stehen an hämolytischer Kraft einbüßt.

2. Versuche mit den Quillajaanfangssapogeninen.

Nach Kobert enthält die Quillajarinde wie die Senegawurzel zwei Saponinsubstanzen. Die sauer reagierende, der Polygalasäure entsprechende ist die Quillajasäure. Sie findet sich neben einem neutralen Saponin, Quillajasapotoxin genannt, außer in der Rinde von Quillaja Saponaria Molina wahrscheinlich auch in der Quillaja laurifolia Don. und in anderen Quillajaarten.

Ich stellte mir das Anfangssapogenin aus beiden Saponinen der Cortex Quillajae Saponariae her. 1 ccm der Lösung enthält 4,2 mg Anfangssapogenine, entsprechend 0,1 g der Rinde, die frisch aus der Apotheke bezogen wurde.

I. Versuch.

2 %iges Meerschweinchenblut und Anfangssapogenin der Quillajarinde, das in 1 ccm 4,2 mg Sapogenin enthält.

Glas	I	5 ccm	+	5 ccm	phys. Na Cl	zur Kontrolle	
„	II	5 „	+	5 „	„ 21,0 mg	Sapogenin	enthaltend
„	III	5 „	+	5 „	16,8 „	„	„
„	IV	5 „	+	5 „	12,6 „	„	„

Glas V	5 ccm	+ 5 ccm	8,4 mg	Sapogenin	enth.
„ VI	5 „	+ 5 „	4,2 „	„	„
„ VII	5 „	+ 5 „	2,1 „	„	„

Ergebnis: Nach 24 Stunden zeigt das Kontrollglas keine Veränderung, II—IV totale Hämolyse, V—VII keine Wirkung. Also liegt die Grenze der größten noch wirksamen Verdünnung bei 12 mg Sapogenin auf 10 ccm 1 %igen Blutes, d. h. bei **1 : 833.**

Die folgenden Versuche wurden wieder in gleicher Weise angestellt. Die Resultate sind in Tabelle II aufgezeichnet.

Tabelle II.

№	Blutart	Quillajaanfangssapogenine aus der **Rinde** dargestellt, lösten total bei
1	Kaninchen	1 : 3333
2	Kalb	1 : 2856
3	Rind	1 : 2500
4	Hund	1 : 2500
5	Mensch	1 : 833
6	Meerschwein	1 : 833
7	Hammel	1 : 625
8	Schwein	1 : 476
9	Pferd	1 : 476
10	Taube	1 : 476

Bei keiner Blutart und bei keiner Verdünnung des Giftes war eine andere Wirkung zu beobachten als Hämolyse. Im Durchschnitt ist die Giftwirkung gering, **1 : 3333** ist die größte noch wirksame Verdünnung.

Diese geringe Wirksamkeit ist, wie ich gleich argwöhnte, wohl dadurch zu erklären, daß bei der immerhin umständlichen Prozedur der Verarbeitung der Rinde bis zu Sapogenin teils etwas von der wirksamen Substanz verloren geht, teils rasch ein Rückgang der Wirksamkeit des gelösten Sapogenins eintritt. Unter gewissen noch nicht erforschten Umständen tritt ein solcher Rückgang der Wirksamkeit von Sapogeninlösungen nämlich recht bald ein. Ich versuchte daher noch auf einem zweiten, und zwar aussichtsvolleren Wege zum Ziele zu kommen.

Außer dem Sapogenin, das ich aus der Quillajarinde darstellte, habe ich nämlich auch ein Handelspräparat von Saponin als Ausgangsprodukt benutzt. Das von Sthamer in Hamburg bezogene Quillajasaponin ist ein Gemisch der beiden in der Rinde enthaltenen Saponine. 10 g dieses Präparates enthalten 7,2 g reine Saponine nach früheren Versuchen unseres Institutes. 10 g wurden bei 70°—75° mit 200 ccm Wasser und 20 ccm 10 %iger H_2SO_4 zwei Stunden lang zerkocht und der sehr voluminöse, durchaus kolloide Niederschlag auf dem Filter gewaschen, in 100 ccm phys. NaCl suspendiert und mit Ammoniak neutralisiert und dadurch gelöst. Da das Sapogenin-Ammonium in 100 ccm Wasser verteilt immer noch eine sehr dicke Masse, dem Mucilago Gummi arabici ähnlich, ist, so wird eine weitere Verdünnung vorgenommen und zwar werden 10 ccm zu 72 ccm mit phys. NaCl aufgefüllt. 1 ccm enthält dann beide Anfangssapogenine aus 10 mg reinen Saponinen der Quillajarinde. Da diese Rinde im lufttrockenen Zustande 8 % Saponine enthält, ent-

sprechen 10 mg Saponine einer Menge von 0,125 g Rinde. Nach der quantitativen Bestimmung sind in 1 ccm, d. h. in der 125 mg Rinde entsprechenden Portion 5,4 mg Sapogenin enthalten. Also liefern 100 mg Rinde, welche 8 mg reinem Gemisch der beiden Quillajasaponine entsprechen, $\frac{5,4}{5} \times 4$, d. h. 4,32 mg Anfangssapogenine. Oben bei der Bestimmung der Sapogeninmenge aus der Rinde direkt haben wir 4,2 mg gefunden. Wie man sieht, stimmen beide Zahlen gut zusammen.

I. Versuch.

2 %iges Menschenblut aus der Placenta, 1 ccm = 5,4 mg Sapogenin.

Glas I	5 ccm	+ 5 ccm	phys. Na Cl	als	Kontrolle	
„ II	5 „	+ 5 „	1,35 mg	Sapogen.	enthaltend	
„ III	5 „	+ 5 „	1,0 „	„	„	
„ IV	5 „	+ 5 „	0,8 „	„	„	
„ V	5 „	+ 5 „	0,6 „	„	„	
„ VI	5 „	+ 5 „	0,5 „	„	„	
„ VII	5 „	+ 5 „	0,4 „	„	„	
„ VIII	5 „	+ 5 „	0,2 „	„	„	
„ IX	5 „	+ 5 „	0,1 „	„	„	

Nach 24 Stunden ist Glas I unverändert, in II—V ist vollständige Hämolyse eingetreten, VI—IX sind ungelöst.

Ergebnis: Dieses Quillajaanfangssapogeningemisch wirkt noch bei einer Verdünnung von 0,6 mg: 10 ccm = 6: 100 000, **1 : 16 666** total hämolytisch.

Der gleiche Versuch wurde auch mit 2 %igem Menschenblut angestellt, das von einer an CO-Vergiftung gestorbenen Person frisch entnommen werden konnte.

Das Kontrollglas ist nach 24 Stunden unverändert. Glas II bis XII enthalten abwärtsgehend 27—0,6 mg Sapogenin und

sind innerhalb 24 Stunden total gelöst. 0,3 und 0,2 mg in Glas XIII und XIV sind nicht gelöst.

Ergebnis: Mithin liegt die unterste Grenze der Hämolyse bei mit CO vergiftetem Blute bei 0,6 mg: 10 ccm = 6 : 100 000 oder **1 : 16 666.**

Die Ergebnisse mit den weiter geprüften Blutarten sind in die Tabelle III eingetragen. Die Reihenfolge der Blutarten ist darin dieselbe wie in Tabelle II.

Tabelle III.

№	Blutart	Quillajaanfangssapogenine aus **Sthamerschem Saponin** dargestellt, lösten total bei
1	Kaninchen	1: 25 000
2	Kalb	1: 23 000
3	Rind	1: 23 000
4	Hund	1: 20 000
5	Mensch	1: 16 666
6	Meerschwein	1: 20 000
7	Hammel	1: 20 000
8	Schwein	1: 25 000
9	Pferd	1: 20 000
10	Taube	1: 9 000

Die Versuche mit dem aus dem Handelspräparat gewonnenen Sapogeningemisch lassen eine außerordentlich viel stärkere Wirkung erkennen als die mit dem aus Rinde dargestellten. Ich bin geneigt, die Werte der Tabelle

III für richtiger als die der Tabelle II zu erklären, da sehr leicht die Sapogenine an Wirksamkeit einbüßen, aber niemals an solcher über die Norm gewinnen. Ich füge weiter hinzu, daß die Wirkung dieser Sapogenine in starker und in schwacher Konzentration immer eine rein hämolytische war. Ein Umschlag in Ausflockung oder Unwirksamwerden bei großen Dosen fand nie statt.

Vergleiche ich nun auch einmal die Sapogeninwirkung der Quillaja und der Senega, so wie Regenauer (S. 17), angeregt durch Koberts[1]) Äußerung, daß man mit der Quillaja 5mal mehr Wirkung erziele, die Saponine mit einander verglichen hat.

Regenauer fand, daß die reinen Saponinsubstanzen der Quillajarinde noch in 110 000—138 000-facher Verdünnung wirken, während eine Verdünnung 1: 25 000 des Senegasapotoxins nicht mehr völlig das Menschenblut zu lösen imstande ist. Dies stimmt zu Koberts Angabe, daß die Quillajasaponine mehr als fünfmal stärker wirken als das reinste Senegasaponin, nämlich das Senegon. In der Tabelle IV habe ich die Wirkungswerte der Sapogenine beider Drogen zusammengestellt.

---

[1]) R. Kobert, Über ein Ersatzmittel der Senega, Ztrbl. für klin. Med. Nr. 30, 1885.

Tabelle IV.

№	Blutart	Anfangssapogen aus der Senegawurzel löste total	Anfangssapogenin aus der Quillajarinde löste total
1	Mensch	1: 37 313	1: 16 666
2	Kaninchen	1: 30 000	1: 25 000
3	Pferd	1: 29 850	1: 20 000
4	Meerschwein	1: 29 850	1: 20 000
5	Kalb	1: 25 000	1: 23 000
6	Rind	1: 15 000	1: 23 000
7	Schwein	1: 15 000	1: 25 000
8	Hammel	1: 7 692	1: 20 000
9	Taube	1: 7 692	1: 9 000
10	Hund	1: 7 000	1: 20 000

Diese Tabelle besagt, daß sich die Sapogenine der beiden Drogen anders zu einander verhalten als ihre Saponine. Während die Sapogenine der Senegawurzel bei den 10 Blutarten einen Wirkungswert von 1: 7000 bis 1: 37 000 und die der Quillajarinde einen von 1: 6666 bis 25 000 haben, also eine mäßige Überlegenheit der Senega zeigen, ist bei den Saponinen die Wirkung der Quillaja viel stärker als die der Senega. Bei der Spaltung hat sich also das Verhältnis umgekehrt.

3. Versuche mit Sapogeninen von Bassia latifolia.

Es war mir hier möglich, vier verschiedene Sapogenine des Mowrah mehls, d. h. der entölten Samen der Bassia latifolia, der Prüfung zu

unterziehen. Wie schon oben erwähnt, sandte uns Prof. Spiegel ein ganz frisch dargestelltes Präparat zur Untersuchung, aber in getrockneter Form. Es waren prachtvolle analysenreine schneeweiße Kristalle. Das im Mowrahmehl enthaltene Saponingemisch besteht aus einem sauren Saponin, Mowrahsäure genannt, und aus einem neutralen Mowrahsaponin. Letzteres hatte Herr Prof. Spiegel mit einem seiner Mitarbeiter, der darüber ausführlich publizieren wird, zerkocht und daraus ein Sapogenin in Kristallen dargestellt. Er vermutet, daß es das Endsapogenin ist, da es keinen Zucker mehr, selbst bei energischer Spaltung, hergibt. Er nennt es irrtümlich Mowrahsäure; ich nenne es gemäß der Kobertschen Nomenklatur Sapogenin des neutralen Mowrahsaponins. Aus den schneeweißen Kristallen stellte ich mittelst Natronlauge eine 1 %ige Lösung her, 1 ccm = 10 mg Sapogenin, in die dann ClNa eingetragen wurde, bis sie 0,9 % davon enthielt. Ferner machte ich Versuche mit selbst dargestelltem Sapogenin sowohl aus dem neutralen Mowrahsaponin als aus unserer Mowrahsäure, als endlich auch mit dem Sapogenin aus dem Gemisch beider. 1 ccm der Lösung der beim Zerkochen des Gemisches beider Saponine, wie sie im entfetteten Mowrahmehle enthalten sind, resultierenden Flüssigkeit enthält 21 mg Sapogenine. Es entsprach 580 mg Mehl. Aus dem neutralen und sauren Mowrahsaponin machte ich mir Lösungen, von denen je 1 ccm = 10 mg Sapogenin entsprach.

Tabelle V zeigt die Wirkungsweise der drei verschiedenen Sapogeninlösungen.

Tabelle V.

№	Blutart	Sapogenin von **Spiegel**, aus dem **neutralen** Mowrah-saponin	Sapogenin aus dem **neutralen** Mowrah-saponin **selbst** dargestellt	Sapogenin aus dem **sauren** Mowrah-saponin **selbst** dargestellt
	Totale Haemolyse erfolgte in Verdünnungen von:			
1	Mensch	1: 10 000	1: 10 000	1: 20 000
2	Kaninchen	1: 25 000	1: 25 000	1: 25 000
3	Meerschwein	1: 25 000	1: 25 000	1: 25 000
4	Taube		1: 10 000	
5	Pferd		1: 5 000	1: 5 000
6	Hammel		1: 2 000	1: 2 500
7	Rind		1: 20 000	1: 20 000
8	Kalb		1: 2 000	1: 2 000
9	Schwein			1: 5 000
10	Hund		1: 5 000	1: 5 000

Auf Grund dieser Werte müssen wir uns dahin aussprechen, daß die drei Sapogeninlösungen ungefähr gleich stark wirken. Das Kaninchen und Meerschweinchen sind am empfindlichsten. Das Blut des Rindes erwies sich hierbei empfindlicher als das des Kalbes. Nirgends zeigte sich Ausflockung, selbst nicht, wenn ich bis zu Dosen von 30, 40 und 50 mg des Giftes auf 10 ccm in die Höhe ging.

Hatte ich bei dem Seneginin die Erfahrung gemacht, daß die Lösungen beim längeren Stehen an hämolytischer Kraft einbüßen, so machte ich auch hier weitere hierher gehörige Erfahrungen. Eine Probe von Sapogenin-Spiegel, in Lösung aufbewahrt, zeigte nach 14

Tagen noch den gleichen Wirkungswert wie bei den ersten Versuchen. Eine andere Portion derselben Substanz, welche in Kristallform aufbewahrt wurde, zeigte bei mehrfach wiederholten Versuchen sie zu lösen und auf ihren Wirkungswert zu prüfen, immer nur eine hämolytische Kraft von 1: 1000 statt 1: 10 000, mochte sie nun mit Menschen- oder Kaninchenblut in Kontakt gebracht werden. Das selbstdargestellte Sapogenin aus dem neutralen M-sap. löste nach 14tägigem Stehen Menschenblut nur noch in einer Verdünnung von 1: 2500 gegen 1: 10 000 vor 14 Tagen, und das aus dem sauren M-sap. hatte um das Zehnfache an Wirkung eingebüßt. Hieraus ergibt sich die interessante Tatsache, daß auch die Reindarstellung der Sapogenine in Kristallen nicht vor beträchtlichen Schwankungen bei der Wertbestimmung mit Blut schützt, und daß die Giftwirkung von Sapogeninlösungen für Blut allmählich mehr und mehr verloren geht, ohne daß bakterielle Zersetzungen wahrgenommen werden könnten. Wohl aber müssen langsam vor sich gehende chemische Umwandlungen im Spiele sein, da öfter die anfangs neutrale Reaktion sauer wurde und die Löslichkeit in physiol. Kochsalzlösung beträchtlich abnahm.

Stelle ich endlich noch die Wirkungswerte der Sapogenine mit denen des Saponins der Bassia latifolia zusammen — die Zahlen sind der oben genannten Arbeit von Laube entnommen —, so finden wir, daß das neu-

trale Mowrah-Saponin auf das Menschenblut noch bei 1:30 000, auf Pferdeblut noch bei 1:35 000, auf Schweine- und Hundeblut noch bei 1:30 000 total hämolysierend wirkt, also daß das Saponin der Mowrah sein Sapogenin durchweg an hämolytischer Kraft übertrifft.

4. Versuche mit dem Anfangssapogenin der Radix Sarsaparillae Veracruz.

Die zur Gruppe der Smilax gehörige Sarsaparille ist die wichtigste Droge aus der Reihe der bei der Syphiliskur neben der Inunktion benutzten Teearten. Man unterscheidet im Handel verschiedene Sorten, die z. T. aus Mittelamerika kommen. Zu diesen gehört die Honduraswurzel. Weiter gibt es solche, die aus Mexiko importiert werden, unter welche die nicht offizinelle Veracruz Sarsaparille zu rechnen ist.

1 ccm meiner aus der frischen Wurzel der Sarsaparille Veracruz hergestellten Lösung enthält 3,8 mg Anfangssapogenin, 0,1 g der Wurzel entsprechend. Der Gehalt der Wurzel an Sapogenin beträgt also 3,8 %.

I. Versuch.

2 %iges Placentarblut vom Menschen.

Glas I	5 ccm	+ 5 ccm	phys. NaCl	zur	Kontrolle	
„ II	5 „	+ 5 „	19,0 mg	Sapogen.	enth.	
„ III	5 „	+ 5 „	15,2 „	„	„	
„ IV	5 „	+ 5 „	11,4 „	„	„	
„ V	5 „	+ 5 „	7,6 „	„	„	
„ VI	5 „	+ 5 „	3,8 „	„	„	

Nach 24 Stunden wird abgelesen; die Kontrolle ist gut erhalten, II hat sich total und III partiell gelöst, IV—VI ist ungelöst geblieben.

Ergebnis: Die Grenze liegt zwischen 19 und 15 mg Sapogenin auf 10 ccm 1 %igen Menschenblutes. Nehmen wir 17 mg als total lösend an, so ist dies ein Verhältnis von **1 : 588.**

II. Versuch.

2 %iges Hammelblut.

Glas I 5 ccm + 5 ccm phys. Na Cl als Kontrolle
„ II 5 „ + 5 „ 19 mg Sapogenin enth.
„ III 5 „ + 5 „ 15,2 „ „ „
„ IV 5 „ + 5 „ 11,4 „ „ „
„ V 5 „ + 5 „ 3,8 „ „ „

Nach 24 Stunden hat sich die Kontrolle gut gehalten, Glas II—V aber sind ebenfalls unverändert geblieben.

Ergebnis: Selbst 19 mg: 10 ccm, d. h. fast 1:500 ergibt noch gar keine Hämolyse. Ich benutzte deshalb zu dem weiteren Versuch eine nur 1 %ige Blutlösung.

Glas I 5 ccm 1 %igen Blutes zur Kontrolle
„ II 5 „ „ + 5 ccm = 19 mg S. enth.
„ III 5 „ „ + 3 „ = 11,4 „ „ „
„ IV 5 „ „ + 2 „ = 7,6 „ „ „
„ V 5 „ „ + 1 „ = 3,8 „ „ „
„ VI 5 „ „ + 1 „ = 1,9 „ „ „

Nach 24 Stunden ist die Kontrolle unverändert, II und III total, IV—VI gar nicht gelöst.

Ergebnis: Demnach wirkt das Sapogenin der Sarsap. Veracruz bei 11,0 mg auf 8 ccm, d. h. **1 : 727,** falls das Hammelblut annähernd nur halbprozentig ist; bei 1 %igem Blut ist selbst bei 1:500 die Wirkung noch gleich Null.

III. Versuch.

1 %iges frisches Taubenblut.

Glas I 5 ccm 1 %igen Blutes zur Kontrolle
„ II 5 „ „ + 5 ccm = 19 mg S. enth.
„ III 5 „ „ + 4 „ = 15,2 „ „ „
„ IV 5 „ „ + 3 „ = 11,4 „ „ „
„ V 5 „ „ + 2 „ = 7,6 „ „ „
„ VI 5 „ „ + 1 „ = 3,8 „ „ „

Glas I nach 24 Stunden unverdorben, II—IV total gelöst, V—VI keine Hämolyse.

Ergebnis: Also wirkt das Anfangssapogenin der Sarsap. Veracruz auf das Taubenblut in einer Verdünnung von 11 mg auf 8 ccm bald 0,5 %igen Blutes, d. h. **1 : 727.**

Versuche IV und V wurden mit 1 %igem Blut angestellt und ergaben bei Schweineblut eine wirksame Verdünnung des Sapogenins von **1 : 1000,** falls das Blut 0,5 %ig ist.

Versuche V und VI. Hier benutzte ich 2 %iges Blut. Für Kaninchenblut fand ich eine Verdünnung von **1 : 2000** und für Rinderblut **1 : 666** als wirksam.

Alle diese Versuche zeigen, daß das Anfangssapogenin der Radix Sarsap. Veracruz schwach hämolytisch und nicht agglutinierend auf die verschiedensten Blutarten wirkt, jedoch ist die Blut schädigende Kraft nicht bedeutend. **1 : 2000** ist die stärkste wirksame Verdünnung für 1 %iges Kaninchenblut.

5. Versuche mit verschiedenen Sapogeninen der Saponaria alba.

Unter der Bezeichnung Radix Saponariae albae faßt man die Wurzeln zweier verschiedener

Pflanzen zusammen, nämlich der Gypsophila paniculata und der Gypsophila Arostii. Durch die Liebenswürdigkeit von Prof. Mitlacher in Wien erhielten wir ganz frische, von diesem Forscher selbst gezogene Wurzel der Gypsophila paniculata. 22 g ganz frischer Radix Gyps. panicul. wurden nach der früher angegebenen Methode behandelt. Die flockige Masse wird in 100 ccm physiol. NaCl und einigen Tropfen NaOH gelöst und filtriert. Da die Wurzel frisch gegraben und daher noch recht wasserhaltig war, machte ich eine H_2O Bestimmung, die 20 % H_2O ergab. Es entsprechen demnach die 22 g frischer Wurzel = 17,6 g der getrockneten. 1 ccm der Lösung enthält 2,2 mg Anfangssapogenin, 0,16 g der trockenen Wurzel entsprechend. Die Droge liefert also 1,3 % Anfangssapogenin.

I. Versuch.

2 %iges frisches Menschenblut, Anfangssapogenin von Gypsoph. panic.

Glas I 5 ccm + 5 ccm phys. NaCl zur Kontrolle
„ II—III mit 11 und 8,8 mg Sapogenin
„ IV—V „ 7,7 „ 6,6 „ „
„ VI—IX „ 5,2 bis 2,2 „ „

Nach 24 Stunden ist die Kontrolle gut erhalten, II und III zeigen totale Hämolyse, IV und V partielle, VI—IX bleiben ungelöst.

Ergebnis: Also löst dieses Sapogenin das Menschenblut noch bei 8,0 mg auf 10 ccm, d. h. in der Verdünnung von **1 : 1250.**

II. Versuch.

1 %iges Hundeblut, Anfangssapogenin von Gypsophila panic.

Glas I	5 ccm	1 %igen	Blutes	zur	Kontrolle			
„ II	5 „	„		+ 5 ccm	= 11	mg	Sapog.	
„ III	5 „	„		+ 4 „	= 8,8	„	„	
„ IV	5 „	„		+ 3 „	= 6,6	„	„	
„ V	5 „	„		+ 2 „	= 4,4	„	„	
„ VI	5 „	„		+ 1 „	= 2,2	„	„	
„ VII	5 „	„		+ 1 „	= 1,1	„	„	

Glas I nach 24 Stunden unverändert, II—V total und VI partiell gelöst, VII gar nicht.

Ergebnis: Die Grenze der völligen Auflösung liegt bei 4 mg auf 7 ccm beinahe 0,5 %igen Hundeblutes, d. h. bei **1 : 1750**; eine Verdünnung von 1 : 3000 löst noch partiell.

Alle weiteren Versuchsergebnisse enthält die Tabelle VI.

Ferner untersuchte ich käufliche Endsapogenine der Saponaria alba und zwar ein jüngeres Präparat von der Firma E. Merck-Darmstadt und ein mindestens 20 Jahr altes von Trommsdorff-Erfurt bezogenes. Beide bilden weißlich gelbe Pulver. Bei diesen Untersuchungen bekam ich recht abweichende Resultate von den Laubeschen. Laube hat die Muttersubstanz und das Anfangs- und Endsapogenin der Saponaria alba einer genauen Untersuchung unterzogen. Tabellarisch wird sich dies wieder am verständlichsten veranschaulichen lassen.

Tabelle VI.

№	Blutart	Das Saponalbin löste nach Laube total bei	Das Anfangssapogenin von Laube dargestellt löste total bei	Das Endsapogenin von Merck löste nach Laube total bei	Das Anfangssapogenin aus der Gypsophila panic. von mir selbst dargestellt löste total bei	Das Endsapogenin von Merck löste bei meinen eigenen Versuchen total bei	Das Endsapogenin von Trommsdorff löste bei meinen eigenen Versuchen bei
1	Mensch	1:26 666	1: 3 000	1: 3 500	1:1 250	1:16 666	keiner einzigen Konzentration; also gar keine Wirkung.
2	Hund	1:11 000	1: 6 000	1: 6 000	1:1 700	1:14 285	
3	Hammel	1:17 500		1:11 000	1:1 300		
4	Taube	1:11 000		1: 4 333	1:1 000		
5	Pferd	1:30 000	1:11 000	1: 4 333	1:1 000		
6	Schwein	1:30 000	1: 4 333	1:10 000	1:1 000		
7	Rind	1: 6 000	1: 2 666		1:1 000	1:10 000	
8	Kaninchen	1:43 333	1: 6 000	1: 2 200	1:1 000	1:50 000	
9	Meerschwein	1:35 000	1: 4 333		1:1 000		

Was lesen wir nun aus dieser umfangreichen Tabelle?

Meine eigenen Versuche, unter sich verglichen, zeigen, daß das Anfangssapogenin der Gypsophila paniculata eine sehr geringe hämolysierende Wirkung (1:1000) auf alle Blutarten ausübt, während das Endsapogenin einer nicht näher bezeichneten Saponaria alba, dargestellt von Merck, frisch gelöst bis zu einer Verdünnung von 1:50000 auf Kaninchenblut noch wirksam ist und totale Hämolyse macht.

Das Endsapogenin von Trommsdorff, d. h. ein sehr altes, mindestens 20jähriges Präparat einer ebenfalls nicht näher bezeichneten Saponaria alba, war zwar noch löslich, aber es hatte vollständig seine blutauflösende Kraft verloren.

Das von Laube aus der viele Jahre aufbewahrten trockenen Wurzel der von Gypsophila Arrostii stammenden Saponaria alba gewonnene Anfangssapogenin wirkte bedeutend stärker als mein aus der Gypsophila paniculata dargestelltes. Auch der Saponingehalt der Wurzel der Gypsophila paniculata ist viel geringer als der der Gypsophila Arrostii. Die letztere würde also vorzuziehen sein.

Weiter ergaben sich bei meinen eigenen Versuchen mit dem Endsapogenin der Saponaria alba

(Merckscheſ Präparat) andere Wirkungen als Laube gefunden hatte. Dieser fand nämlich bei nur 500—2000-facher, d. h. bei nur geringer Verdünnung der Endsapogeninlösung Ausflockung, während ich die auffallende Beobachtung machte, daß bei Kaninchen-, Hunde- und Rinderblut eine Verdünnung von 1:500 bis 1:2000 wirkungslos war, d. h. höchstens partielle oder gar keine Hämolyse hervorrief, während bei größeren Verdünnungen dagegen totale Hämolyse erfolgte. Ausflockung oder gar Agglutination sah ich in keinem Falle auftreten. Nun bestand hinsichtlich der Technik bei den Versuchen von Laube gegenüber den meinen der Unterschied, daß jener mit gewöhnlichem Tafelsalz gearbeitet hatte, ich dagegen mit chemisch reinem Kochsalz. Dieses Tafelsalz war reich an Chlorcalcium. Der Anwesenheit dieser Substanz ist es zu verdanken, daß Laube bei großen Dosen von Sapogeninen Ausflockung bekam, da Sapogenincalcium noch bei großer Verdünnung kolloidal ausfällt und dabei leicht das gesamte Blutkörperchenmaterial mit niederreißt. Sehen wir davon ab, so ergeben Laubes Versuche wie die meinigen, daß große Dosen des Endsapogenins der Saponaria alba keine Hämolyse machen, viel kleinere aber wohl. Dieses Faktum ist hochinteressant und scheint auf Polymerisation in konzentrierter Lösung zu beruhen. Diese Polymerisation kann bei langem Lagern der Substanz auch im trockenen Pulver vor sich

gehen; so erklärt sich die völlige Unwirksamkeit des ganz alten Sapogenins.

Endergebnis aller meiner Blutversuche mit den Sapogeninen.

1. Die Sapogenine, d. h. die Spaltungsprodukte der Saponine, besitzen z. T. recht beträchtlich hämolytisch wirkende Kraft auf das Blut recht verschiedener Tiere. Die Stärke ihrer Wirkung hängt z. T. von der Blutart ab. Aber selbst bei ein- und derselben Blutart kann nicht nur das Anfangssapogenin, sondern selbst das Endsapogenin die Wirkung seiner Muttersubstanz übertreffen.

2. Bei stärkerer Konzentration haben einzelne Sapogenine eine sogen. paradoxe Wirkung, d. h. statt noch stärker zu hämolysieren, wirken sie gar nicht und bei Anwesenheit von Spuren von Chlorcalcium wirken sie ausflockend. So erklärt sich die Differenz zwischen meinen Versuchen und denen Laubes.

3. Die selbst dargestellten, in Lösung aufgehobenen Sapogenine nehmen sehr rasch in ihrer Giftigkeit auf das Blut ab. Diese Umänderung beruht nicht auf bakterieller Zersetzung.

4. Selbst als trockene Pulver aufgehobene Sapogenine können chemi-

sche Umwandlungen erleiden, die mit einer Abnahme ihrer Wirksamkeit auf Blut verbunden sind.

5. Überhaupt empfiehlt es sich, Versuche über Sapogenine an Blut stets sehr oft zu wiederholen und unter verschiedenen Bedingungen anzustellen; nur so lernt man die große Veränderlichkeit dieser labilen Substanzen richtig kennen.

V. Was weiß man über die Wirkung der Sapogenine auf den Tierorganismus?

Soweit mir die Literatur über die Gruppe der Saponine bekannt ist, fand ich wohl Tierexperimente mit den Saponinen selbst, nicht jedoch solche mit Sapogeninen. Das Hauptsächlichste, was über die Tierversuche mit den Saponinen zu finden ist, werde ich anführen.

Brandl[1]) brachte einem Kaninchen 60 mg chemisch reines Agrostemma-Sapotoxin pro kg ins Blut. Das Tier nimmt keine Nahrung mehr zu sich. Respiration wird langsamer und zentrale Lähmungserscheinungen stellen sich ein. Nach einem oft komatösen Zustande folgt unter Streckkrämpfen der Tod. Sektion: Die Nieren zeigen trübe Schwellung, Rinden- und Marksubstanz ist undeutlich ab-

[1]) Brandl, Archiv f. experim. Pathol. und Therapie Bd. 59 (1908). Über Sapotoxin und Sapogenin von Agrostemma Githago.

gegrenzt. Keine Blutungen an den Herzklappengrenzen. Subkutan sind 200 mg pro kg die tötliche Dosis. Nach 31 Stunden Tod unter den gleichen Erscheinungen.

Senegin[1]) tötet bei intravenöser Applikation ein Kaninchen schon in einer Menge von 6,0—8,0 mg pro kg. Es tritt Appetitmangel, Nausea, Erbrechen und Schwäche der Extremitäten ein. Nach 20—24 Stunden Tod unter hochgradiger Dyspnoe. Sektion: Die anatomischen Veränderungen tragen den Charakter der Erstickung und Blutauflösung. Nieren sind hyperämisch. Rötliche Imbibition der freien Klappenränder.

Kobert[2]) bezeichnet das quillajasaure Natron als Protoplasmagift, welches die verschiedensten Gewebe des Körpers bei direktem Kontakt selbst in nur ½ %iger Lösung in ihrer Vitalität schädigt. In größeren Dosen als zum Töten der Tiere nötig war, in das Blut injiziert trat der Tod oft ein, ohne gröbere anatomische Veränderungen zu hinterlassen. Der Tod erfolgte eben in diesen Fällen unter den Zeichen der zentralen Lähmung. Bei geringeren Dosen, die aber noch größer waren, als zum Töten des Tieres nötig ist, traten hochgradige Veränderungen auf, die besonders das Herz und den Dünndarm betrafen. Bei ganz kleinen Giftmengen, die aber eben noch stark genug, um das Tier bei längerem Kreisen im Blute zu töten, fand

---

[1]) J. Atlaß, Arbeiten des pharm. Institutes zu Dorpat Bd. I (1888).

[2]) R. Kobert, Über Quillajasäure. Archiv f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 23 (1887).

Kobert bei der Sektion gar nichts Pathologisches. Nach subkutaner Injektion sah er stets lokale Reizung. Als Todesursache gibt er Schädigung der empfindlichsten Elemente des Körpers, nämlich der wichtigsten Gehirnganglien an. Er vergleicht die Giftwirkung der Quillaja mit der der Schwermetalle. Die Todesdose beträgt noch nicht einmal ein Millionstel des Körpergewichts der Versuchstiere.

D. Pachorukow[1]) beobachtete, daß nach subkutaner Injektion von Quillajasapotoxin, auch wenn man dies durch Kochen sterilisiert hat, sich an der Injektionsstelle stets ein Abzeß ausbildet. Die übrigen anatomischen Veränderungen waren oft ganz unwesentlich. Nach seiner Meinung ist das Sapotoxin der Quillaja ein heftiges Gift für alle Teile des Nervensystems. Ins Blut gespritzt, veranlaßt das Quillaja-Sapotoxin in großen Dosen schwere hämorrhagische Veränderungen des Magendarmtraktus und des Herzklappenapparates.

Über die Wirkungen eines weiteren Saponins auf den Organismus referiere ich nach Kruskal[2]). Nach ihm ruft das Saponalbin der Saponaria alba Lähmung des Zentralnervensystems mit interkurrent auftretenden Krämpfen und Erbrechen hervor. In die Vena jugularis eingespritzt, zeigten die Tiere bei der Sektion regelmäßig Darmentzündungen und sub-

---

[1]) D. Pachorukow, Über Sapotoxin. Arbeiten des pharm. Instituts zu Dorpat Bd. I (1888).

[2]) Kruskal, Arbeiten des pharm. Institutes zu Dorpat Bd. VI (1891).

endocardiale Blutaustritte. In den Magendarmkanal direkt eingeführt, riefen selbst Dezigramm-Dosen keine Reaktion der Schleimhäute hervor. Dies führt Kruskal darauf zurück, daß die Substanz vom Darmkanal oben nur äußerst langsam oder gar nicht resorbiert, dagegen zum großen Teil von den glycosidspaltenden Darmbakterien vermutlich rasch zerlegt und dabei entgiftet wird. Für das Kornrodensapotoxin konnte Brandl später diese Anschauung bestätigen.

Viele andere Arbeiten über Saponinwirkung übergehe ich, da sie nicht viel Neues bieten.

Erben[1]) schreibt folgendes über die Saponine, ohne aber die Sapogenine zu erwähnen: Die giftigen Saponine sind Protoplasmagifte, die das Plasma erst reizen, dann töten. So wirken sie auch reizend auf die Nieren, Herz und Zentralnervensystem. Merkwürdig ist die lange Dauer zwischen der auch intravenösen Applikation dieser Gifte und dem Ausbruche der deletären Erscheinungen.

Meine weitere Aufgabe war es nun, den Einfluß einiger Sapogenine auch auf den lebenden Organismus näher zu untersuchen. Denn nachdem zur Genüge festgestellt worden ist, daß die Sapogenine auf das Blut zerstörend einwirken, müssen wir annehmen, daß sie auch andere Körperzellen schädigen.

Zu all meinen Versuchen benutzte ich ausschließlich Kaninchen, denen ich das Gift in steriler Lösung in die Ohrvene oder unter die Haut spritzte. Ich ver-

---

[1]) Dr. Fr. Erben, Vergiftungen, klin. Teil., Leipzig 1910.

folgte dabei den Zweck, sowohl die vitalen als auch die postmortalen Erscheinungen zu studieren, und ungefähr die tötliche Dose der verschiedenen Sapogenine festzustellen. Eine besondere Aufmerksamkeit schenkte ich von vornherein den Nieren, die als Ausscheidungsorgane eine gewisse Rolle spielen, weil in ihnen das Gift gewissermaßen neu konzentriert wird. Frieboes hat nämlich nachgewiesen, daß die resorbierbaren Saponine (z. B. Guajakrindensaponine) durch die Niere zur Ausscheidung gelangen. Die genaue mikroskopische Untersuchung der Nieren führte mich dazu, mir einmal die Wirkungen aller in den Körper eingeführten Gifte auf die Nieren anzusehen, um vielleicht daraus einen Schluß ziehen zu können, welcher Giftreihe die Sapogenine in ihrer Wirkung auf den Organismus etwa einzuordnen sind.

VI. Über Toxische Nierenveränderungen.

Freilich ist es sehr schwer, die Gifte bezüglich ihrer Nierenschädigungen in eine scharfe Ordnung zu bringen. Denn jeder Nierenabschnitt kann für sich allein oder, wie es meistens der Fall zu sein pflegt, in Gemeinschaft mit anderen erkranken, woraus sich dann die sehr verwirrenden Bilder der pathologisch-anatomischen und klinischen Befunde ergeben. Ich benutzte daher die Einteilung der Gifte, wie sie Prof. Kobert in seinem Lehrbuch der Intoxikationen gibt.

Ich gebrauchte bei dem Studium der toxischen Nierenschädigungen folgende Werke und zwar in den

neuesten Auflagen: 1. Lehrbuch der Intoxikationen von Prof. R. Kobert, II. Auflage. 2. Dr. F. Erben, Vergiftungen, klin. Teil, 1. u. 2. Hälfte. 3. Eulenburgs Real-Encyclopaedie der gesamten Heilkunde, Bd. X. 4. Allgemeine Pathologie v. Prof. E. Schwalbe. 5. Lehrbuch d. spez. path. Anatomie v. Dr. E. Kaufmann. 6. Lehrbuch der spez. path. Anatomie v. Prof. E. Ziegler. 7. Patholog. Anatomie v. Prof. Aschoff. — Was ich in diesen Büchern fand, gebe ich hier kurz wieder.

1. Sauerstoffsäuren und deren Derivate.

Diese Gruppe von Giften macht durchweg parenchymatöse Nephritis. Die Zellveränderung liegt hauptsächlich in den geraden Harnkanälchen und zeigt trübe Schwellung, fettige Degeneration und sogar Nekrose. Bei der Chromsäure, Borsäure und dem Salol findet sich auch Zelluntergang in den Tubuli contorti. Glomerulusschädigung ruft nur die Chromsäure hervor; sie besteht in kleinzelliger Infiltration und Ausschwitzung in die Kapsel.

2. Die Halogene und deren reizende Verbindungen.

Bei Vergiftung mit Chloriden sieht die Niere tiefbraun aus, in den Harnkanälchen sind zahlreiche braune Zylinder, die z. T. aus roten Blutkörperchen bestehen. Die Jodpräparate rufen Glomerulonephritis hervor.

3. Alkalien und alkalische Erden.

Die Nieren sind sehr blutreich und haben trübe Schwellung der Epithelien. Ammoniak macht Verfettung sowie Glomerulonephritis.

4. Gruppe des Arsens, Antimons und Phosphors.

Das Volumen der Nieren ist meist vergrößert, die Farbe ist gelbweiß. Schwere fettige Entartung des Parenchyms, viele Zylinder aus Zellendetritus und Blutkörperchen bestehend in den Kanälen.

5. Schwermetalle.

Auch diese Gruppe wird durch parenchymatöse Entzündungen gekennzeichnet. Die Sublimatniere, welche am häufigsten studiert ist, übergehe ich als genügend bekannt. Die Uranvergiftung ruft eine hämorrhagische Glomerulonephritis hervor, auch bei chron. Bleivergiftung können die Glomeruli erkranken und schrumpfen. Kein Metall überhaupt schädigt auch in sehr geringen Dosen so das sezernierende Parenchym als das Blei, so daß Verödung und echte Schrumpfung dabei eintreten kann. Ferner bedingt das Blei Einlagerung von harnsauren Konkrementen in die Nieren gerade wie die echte Nierengicht, so daß die Bilder der Bleiniere und der Gichtniere sich geradezu decken können. Außerdem sind bei Quecksilber- und Wismutvergiftungen Kalkeinlagerungen in dem Inhalt und den Wandungen der Kanäle nicht selten zu finden. Selbst bei Manganvergiftung hat Kobert solche gefunden.

6. Tierische reizende Gifte.

Nekrose in den geraden und gewundenen Kanälen. Starke Schädigung der Glomeruli, in den Kapseln Exsudat aus roten und weißen Blutkörperchen, besonders bei der Kantharidinvergiftung. Die Schlangen-

gifte enthalten nach Faust Saponine und machen daher wie diese starke hämorrhagische Entzündung namentlich der Applikationsstelle. Sekundär werden auch die Nieren geschädigt.

7. Pflanzliche Gifte.

Bei subkutaner Aloevergiftung am Kaninchen ist Zell- und Kernnekrose in den Kanälen beobachtet, im Lumen der Kanäle finden sich zahlreiche Zylinder. Das Epithel der Tub. cont. trübe und körnig. Bei den anderen Pflanzenvergiftungen wird nur parenchymatöse Nephritis mit teilweiser Verfettung gefunden. Die mikrobischen Stoffwechselprodukte bedingen schwere Veränderungen an den Glomeruli, Gefäßwandungen und dem interstitiellen Bindegewebe, außerdem weitgehende Schädigung der Epithelien.

8. Blutgifte.

a) Agglutinine.

Degeneration der Kanälchen teils mit ausgedehnter Epithelnekrose, teils mit vakuolärer Degeneration des Epithels der Tubuli contorti kann vorkommen. Zylinderbildung sehr häufig.

b) Hämolysine.

Durchweg schwere parenchymatöse Nephritis mit Epithelnekrose und Verfettung. Die Harnkanäle sind mit hyalinen Zylindern ausgefüllt, die untergegangene Zellen und Fett erkennen lassen. Bei der Helvellasäurevergiftung zeigt sich Hämoglobinurie, die Kanäle

sind mit Hämoglobinzylindern gefüllt. Bei Vergiftung mit chlorsaurem Kalium und Pyrogallol, die beide Methämoglobinbildner sind, sind die Epithelien geschwollen und in den geraden und gewundenen Kanälen bräunliche Zylinder, die sich aus Fragmenten roter Blutkörper zusammensetzen.

9. Gifte des Cerebrospinalnervensystems.

Aus dieser großen Gruppe sind nur bei Chloroform und Sulfonal deutliche Nierenveränderungen häufig beobachtet worden. Sie bestehen in trüber Schwellung und beginnender Verfettung. Bei der Sulfonalvergiftung sind die Nierengefäße und Glomeruli stark gefüllt. Das Epithel der Tubuli contorti ist stellenweise abgelöst, mit körnigem Detritus im Lumen der Kanäle.

Ich will nun erst meine eigenen Versuche mitteilen und dann versuchen, die Veränderungen in obiges Schema einzureihen.

VII. Eigene Tierversuche.

I. Tierversuch.

Die eingespritzte Giftlösung ist Senegasapogenin, von der 1 ccm = 6,5 mg Anfangssapogenin enthält und 0,2 g der Wurzel entspricht.

Am 21. II. früh 10 h werden einem 1250 g schweren Kaninchen 5 ccm = 32,5 mg Sapogenin subkutan eingespritzt, am Abend 6 h nochmals 5 ccm. Trotzdem ist das Befinden gut und normaler Harn. 22. früh Harn normal. 23. und 24. keine Änderung im Befinden, der Urin jedoch zeigt starke Eiweißreaktion

25. Viel Eiweiß im Harn. Im Sediment zahllose Epithelzellen, aber gar keine Zylinder. Die Zellen stammen nicht aus der Blase, sondern aus den Nierenkanälen, weiße und rote Blutkörper fehlen. 27. früh tot vorgefunden.

Sofort Sektion: Alle Organe sind normal, nur die Nieren sind an Volumen vergrößert und zeigen eine stark verfettete Rinde, die beim Durchschneiden des Organes ganz blaß ist.

Mikroskopische Untersuchung: Sediment des letzten Harns: Keine größeren Zylinder, einige ziemlich kurze, dicke. In der Hauptsache besteht das Sediment aus enormen Mengen abgestoßener Nierenepithelien, die auf Zusatz von Sudam III reichliche Fettropfen in ihrem Protoplasma erkennen lassen. Stellenweise sind mehrere solcher verfetteter Epithelien zu kurzen Zylindern zusammengeballt.

Niere: Gefrierschnitt, 24 Std. Formalinfixierung, Hämalaun, Sudan III. Besonders auffallend sind die in zahlreichen geraden Harnkanälen und in einer Reihe von gewundenen sichtbaren Zylinder, die mit zahllosen kleinen Fettröpfchen durchsetzt sind und aus Haufen zusammengeballter Epithelien bestehen, deren Kerne teils gar nicht mehr gefärbt sind, teils in kleine intensiv gefärbte Trümmer zerfallen sind. Der Fettgehalt der noch festsitzenden Epithelien der Rinde ist nicht übermäßig groß. Zwischen Gruppen von fast unverfetteten oder höchstens diffus rosa gefärbten Kanälchenquerschnitten mit noch deutlicher Kernfärbung sind andere mit total zerfallenen Epithelien eingeschaltet, die teilweise stark die Sudanreaktion geben, teils einen ungefärbten Detritus darstellen. An den Glomerulis ist nichts Auffälliges, kein Fettgehalt, Bowmansche Kapsel anscheinend nicht erweitert. Fettgehalt der Henleschen Schleifen nicht auffallend stark, verfettete Zellen ziemlich reichlich im Lumen. Im Mark zeigen die Epithelien der Sammelröhren feintropfigen Fettgehalt, der aber nicht abnorm groß ist. Im Lumen der Sammelröhren sind streckenweise verfettete Epithelzylinder.

Formalinalkoholfixierung, Paraffineinbettung, Haemalaun-Eosin-Färbung. Die Glomeruli sind von mittlerem Blutgehalt, stellenweise enthalten sie auch ziemlich reichlich mehrkörnige Leukozyten. Die Bowmansche Kapsel ist im allgemeinen leer. In wenigen Glomerulis enthält sie ein kleines zellfreies Exsudat. Die Quer- und Längsschnitte fast sämtlicher Harnkanälchen von den Tubuli contorti an bis zur Papille enthalten ziemlich homogen

rosa gefärbte Zylinder, in diese sind häufig eingebettet mehrkernige Leukozyten und Reste von Nierenepithelien mit mehr oder weniger weitgehenden Kernveränderungen. Die Epithelien der Tubuli contorti zeigen weitgehenden Zerfall. Viele Epithelien sind von der Basalmembran abgelöst, das Protoplasma schollig zerfallen, der Kern bisweilen noch intakt, mehrfach intensiv gefärbt mit sehr deutlicher Chromatinzeichnung, die manchmal netzförmig ist, manchmal mehr plumpe Körner oder sehr zahlreiche feinste Körnchen erkennen läßt. Die Kernhülle ist nicht immer erhalten. Ähnliche Veränderungen aber weit weniger ausgedehnt zeigt auch die Henlesche Schleife. Die Epithelien der Papillen sind im allgemeinen intakt; nur ganz vereinzelt sieht man die schwärzliche Veränderung der Kerne (Pyknose). Im Zwischengewebe der Rinde sieht man streckenweise Anhäufungen von mehrkernigen Leukozyten und roten Blutkörperchen.

Ergebnis: 65 mg Sapogenin aus 2 g der Senegawurzel wirkten also binnen 6 Tagen tötlich auf das Kaninchen. Auf 1 kg des Körpergewichts kommen 52 mg Anfangssapogenin oder 1,6 g Wurzel. Was die durch das Gift hervorgerufenen Schädigungen anbetrifft, so ist auf Grund der mikroskopischen Untersuchungen zu sagen, daß die Nieren stark alteriert sind. Die Veränderungen in den Nieren sind entzündlicher und degenerativer Art und hängen unzweifelhaft mit der Ausscheidung des Giftes zusammen. Sie genügen wohl, um den letalen Ausgang zu erklären.

II. Tierversuch.

Diesmal wird dieselbe Senegasapogenin-lösung intravenös eingespritzt.

Am 4. III. 12 h werden einem 2100 g schweren Kaninchen 5 ccm der Lösung in eine Ohrvene gespritzt. Abends eine Spur Eiweiß im Harn. 5. früh 10 h ist das Kaninchen ganz gesund und hat wenig Eiweiß im Urin. Es werden 5 ccm in die Vene gespritzt.

6. früh kein Harn im Glas. Das Tier macht einen sehr schwer kranken Eindruck, hat ein trübes Auge, Reflexe sind erhalten, die beiden Hinterbeine gelähmt. Frißt aber noch gut. 7. 15 ccm Harn, worin viel Eiweiß, aber kein Blut gefunden ist. Das Kaninchen liegt teilnahmlos im Käfig, an allen Extremitäten gelähmt, Reflexe erhalten, Atmung beschleunigt. Mittag zwischen 1 und 3 Uhr gestorben.

Die sofortige Sektion ergibt: beide Ohren etwas ödematös geschwollen. In der Einspritzungsvene des linken Ohres findet sich Blutgerinnsel, die Vene des anderen Ohres ist entzündet. Lunge und Leber sind normal. Am Herzen finden sich kleine subepikardiale Blutungen. Die Nieren sind nicht vergrößert. Beim Durchschneiden des Organes erscheint die Rinden-Markgrenze hyperämisch, die Rinde etwas verbreitert und gelblich verfärbt. Der Blase werden 100 ccm Harn entnommen und sedimentiert.

Mikroskopischer Befund: Harnsediment: sehr reichlich verfettete Nierenepithelien, stellenweise zu kurzen epithelialen Zylindern verbacken. Ferner gut erhaltene rote Blutkörperchen in ziemlich großer Anzahl, wenig weiße. Zahlreiche Sargdeckel.

Nieren: Sudanfärbung. Auffallender Weise gibt das Blut in allen Gefäßen diffus gelb-rosa die Sudanreaktion. Die Epithelien der Papille enthalten basal angeordnetes sehr feinkörniges Fett. In der Schleifenregion sind die Epithelien reichlich von feintropfigem Fett erfüllt. In sehr vielen Kanälchen stark fetthaltige Zylinder. In der Rinde sind die Epithelien teils sehr stark und großtropfig fetthaltig, teils sind sie so gut wie fettfrei und ihr Protoplasma von Vakuolen durchsetzt. In den Glomerulis sehr geringe die Sudanreaktion gebende Massen, anscheinend dem Blut angehörend.

Formalinalkoholfixierung, Paraffineinbettung, Kernfärbung. Die Epithelien der Sammelröhren sind unverändert, in einigen S.-röhren sind Zylinder, die sehr viel Zellen mit noch gut erhaltenen Kernen enthalten. In der Rinde ausgedehnter Kernzerfall, größtenteils mit Abstoßung der Trümmer in die meist von Zylindern erfüllten Lumina. Stellenweise kleine Blutungen im Zwischengewebe, in der Umgebung der großen Gefäße interstitielle Anhäufungen ein- und mehrkörniger Leukozyten. Glomeruli sind so gut wie unverändert, stellenweise kleine Ansätze zu Kapsel-

exsudaten. Die Kernveränderungen (Pyknose) zeigen nicht so den auffallenden Farbenunterschied von blau zu schwarz wie bei Fall I.

Fixation Zenker, Paraffineinbettung. Das Bild ist im allgemeinen das gleiche. Ziemlich viel Sublimatniederschläge. Die Protoplasmastruktur dichter und kompakter als bei Formalinfixierung. In den Sammelröhren sehr reichlich Zylinder, Zelltrümmer, Nierenzellen mit noch guter Kernfärbung, Leukozyten und Erytrozyten vereinzelt einschließend. In manchen Tubuli contorti Kern fast in ganzer Ausdehnung zerfallen.

Ergebnis: Das Kaninchen erhielt 65 mg Anfangssapogenin der Senegawurzel intravenös, woran es binnen 2 Tage zugrunde ging. Pro kg macht dies 30,58 mg Seneginin, entsprechend 0,95 g der Wurzel. Begreiflicherweise wirkte hier das Gift rascher als bei Versuch I, wo subkutan gespritzt wurde. Die Nierenveränderungen sind im Verhältnis zur Kürze der Zeit ziemlich bedeutend. Ob noch andere Umstände mitgewirkt haben, den Tod herbeizuführen, ist unbekannt.

III. Tierversuch.

An diesem Experiment wollte ich prüfen, ob das Sapogenin der Saponaria alba, und zwar das 20 Jahre alte Trommsdorffsche Präparat, das nach meinen Untersuchungen die hämolytische Kraft ganz verloren hatte, auf den Tierkörper noch giftig wirkt. 1 ccm der Lösung enthält 10 mg Sapogenin.

Am 5. III. werden 5 ccm der besagten Lösung (50 mg) einem 2000 g schweren Kaninchen beigebracht. 6. III. früh 10 h normale Harnmenge, kein Eiweiß. 7. III. kein Eiweiß im Harn. 5 ccm (50 mg) subkutan. 8. III. Keine Änderung im Befinden, viel Harn, kein Eiweiß. 9. III. Kein Eiweiß, 10 ccm (100 mg) subkutan. 10. III. Kaninchen zeigt immer noch keine Reaktion. 11. III. Viel Harn, kein Eiweiß. Das Tier frißt gut. Nun spritzte

ich 10 ccm (100 mg) in eine Ohrvene ein. 12. III. Sehr wenig Harn, darin eine Spur Eiweiß. Jetzt 15 ccm (150 mg) intravenös. 13. III. Kein Harn, 15 ccm (150 mg) intravenös. 14. III. Kein Harn. Das Tier magert stark ab, trotzdem es leidlich frißt, und sitzt ruhig im Kasten. 15. III. früh tot vorgefunden. 20 ccm Urin im Glas, in dem nicht viel Eiweiß nachzuweisen ist.

Sektion: In der Gegend des Brustbeines befindet sich ein 3 Markstück großer Abszeß, der von der Injektionsstelle ausgeht. Die Gefäße des Netzes, Magens und der Blase sind stark injiziert. Auf der Schleimhaut des Magendarmtraktus ist nichts Abnormes zu sehen. Die Leber ist außerordentlich groß und macht den Eindruck einer Fettleber. Die Nieren sind an Volumen stark vergrößert, die linke mehr als die rechte und von weißlich gelber Farbe. Die Schnittfläche zeigt nichts besonderes. Milz vergrößert. Lunge o. B. Herz klein, mit sehr zahlreichen kleinen subepikardialen Blutungen versehen.

Mikroskopischer Befund: Im Sediment des letzten Harns finden sich keine Formelemente.

Herz: Gefrierschnitt, Sudan III. Alle Fasern sind sehr gleichmäßig mit Fettröpfchen angefüllt, die größer sind als die übliche staubförmige Verfettung und die sich schon bei mittlerer Vergrößerung deutlich von einander abheben.

Paraffineinbettung, Kernfärbung: Die Kernzeichnung und Struktur der Fasern ist gut erhalten. Zwischen den Fasern einige kleine kapilläre Blutungen. An den Gefäßen nichts Auffallendes.

Milz: Gefrierschnitt. Ziemlich große Malpighische Körperchen, Gehalt an roten Blutkörpern gering. In der Peripherie der Follikel finden sich ziemlich reichlich gelbbräunliche klumpige Körnchen von etwa der Größe von 10 roten Blutkörperchen ohne deutliche Struktur, anscheinend Anhäufungen eines hämatogenen Pigmentes.

Leber: Die stark bluthaltigen Läppchen zeigen durchgehend einen sehr reichlichen Gehalt an mittel- bis großtropfigem Fett, das größtenteils vom übrigen Teil des Protoplasmas der Zelle nicht mehr viel sehen läßt. Das Bindegewebe der Glissonschen Kapsel ist vermehrt und reichlich von einkernigen Zellen durchsetzt. Stellenweise sind die Epithelien der Gallengänge bes. der großen nekrotisch, die Gänge erweitert und von einer körnigen Masse ohne deutliche Struktur ausgefüllt. Das solche

Gallengänge umgebende Bindegewebe zeigt auf ziemlich weite Strecken Nekrose mit Kernzerfall und Verlust der Kernfärbung. Manche Läppchen und bes. solche, die an derartigen Gallengängen liegen, zeigen eine durchgehende Zerstörung. Die Kerne sind meist in viele kleine dunkelgefärbte Trümmer zerfallen. Wegen der starken Veränderungen im Gallengangsystem sind die Schädigungen der Leber mit größter Wahrscheinlichkeit auf Parasiten und nicht auf die Sapogeninwirkung zurückzuführen.

Niere: Gefrierschnitt, Sudan III. Fettgehalt sehr gering, wenig feintropfiges Fett in der Henleschen Schleife und basal angeordnet in den großen Epithelien der Ductus papillares.

Alkoholfixierung: Die Glomeruli zeigen bis auf wenige sehr kleine Kapselexsudate keinerlei Veränderungen. Die Epithelien der Tubuli cont. sind unverändert, in sehr wenigen Tub. cont. finden sich gelbliche homogene Zylinder. An einer Stelle liegen in einem Tubulus rectus hintereinander eine Reihe graubrauner kugeliger Gebilde, die etwas größer als rote Blutkörperchen sind und an die Bostroemschen Tröpfchen erinnern. In mehreren Ductus papillares finden sich Zylinder mit Einschluß einzelner Zellen. In der Umgebung der Arterien sind im interstitiellen. Gewebe häufig kleine Ansammlungen einkerniger Zellen zu sehen

Ergebnis: Im ganzen erhielt das Kaninchen 65 ccm = 0,65 g Sapogenin der Saponaria alba, pro kg also 325 mg, also eine enorm hohe Dose. Es ist nicht zu verwundern, daß diese vermocht hat, so schwere Nierenveränderungen hervorzurufen, daß diese allein den Tod erklären könnten. Vielleicht muß auch noch eine Wirkung nervöser Art mit zu Hilfe genommen werden. Immerhin beweist der Versuch, daß ein seiner Blutwirkung völlig verlustig gegangenes Sapogenin doch deshalb noch nicht etwa ungiftig geworden ist.

IV. Tierversuch.

Einem großen Kaninchen wird die aus dem von Prof. Spiegel übersandten reinen Mowrah-

sapogenin-Präparat hergestellte Lösung, welche im ccm 2 mg Substanz enthält, eingespritzt.

Am 9. III. 10 ccm (20 mg) intravenös. 10. Kein Eiweiß in der normalen Harnmenge. 11. Sehr wenig Harn, kein Eiweiß. Wieder 10 ccm (20 mg) subkutan. 12. Kein Eiweiß; daher 15 ccm (30 mg) subkutan. 13. Im spärlichen Harn kein Eiweiß. Das Tier frißt gut, magert jedoch ab; 15 ccm (30 mg) subkutan. 14.—19. Da mir gerade keine Substanz mehr zur Verfügung stand, mußte mit dem Einspritzen aufgehört werden. Ich beobachtete das Tier noch 5 Tage. Es zeigte aber keine Veränderungen in seinem Befinden. Die Harnmenge war sehr wechselnd, an 2 Tagen wurde überhaupt kein Urin gelassen, Eiweiß oder Blut war aber nie im Harn nachzuweisen.

Das Tier hat 50 ccm der Lösung, entsprechend 100 mg des Mowrahsapogenins erhalten, ohne darauf irgendwie zu reagieren. Damit scheint mir bewiesen, daß dieses Endsapogenin, trotzdem es noch auf Blut recht merkbar einwirkt, im Organismus rasch und vollständig entgiftet wird, wofern man die Dose nicht noch wesentlich höher schraubt.

V. Tierversuch.

Selbst dargestelltes Mowrah-Anfangssapogenin, aus dem neutralen und sauren Mowrahsaponin stammend, wird einem mittelgroßen Kaninchen ins Futter gerührt. 1 ccm = 21,5 mg Sapogenin.

Täglich bekommt das Tier einen Kleiebrei mit je 10 ccm (215 mg) der Mowrahsapogeninlösung vorgesetzt. Der Brei wird von dem Tier stets verzehrt, nebenbei bekommt es noch frische

Rüben. 10 Tage hintereinander wird der Brei gegeben. Das Tier hat immer den gleich guten Appetit, zeigt keine Durchfälle, zuweilen etwas wenig Harn, in dem nie Eiweiß gefunden wird, zeigt überhaupt nichts von der Norm Abweichendes. Weiterhin wird das Tier nicht beobachtet.

Es bekam per os im ganzen 2,15 g Mowrahsapogenin, die 58 g Mowrahsamen entsprechen, wonach es keinen merklichen Schaden davontrug. Wir können also behaupten, daß die beiden Anfangssapogenine der Mowrahsamen per os verfüttert, recht wenig oder gar nicht giftig für Kaninchen sind.

VI. Tierversuch.

Die zum Versuch verwendete Sapogeninlösung stammt aus der Radix Sarsaparillae Veracruz, 1 ccm = 0,7 mg Anfangssapogenin = 0,1 g Wurzel.

19. III. Dem 1800 g schweren Kaninchen werden 12 ccm der Lösung in eine Ohrvene gespritzt. 20. früh kein Harn; es werden weitere 16 ccm intravenös eingespritzt. Nach einer Stunde, während der das Tier ruhig dagesessen hatte, stirbt es plötzlich unter einigen Starrkrämpfen. Kurz vorher sind noch 25 ccm Urin gelassen, in dem weder Eiweiß noch Blut ist.

Sektion: Da bei dem plötzlichen Tode sogleich nach der Injektion Verdacht auf Luftembolie bestand, wurde ein besonderes Augenmerk darauf gerichtet; aber nirgends war etwas zu finden, das auf eine Embolie schließen ließe. Magen- und Darmkanal ist nicht entzündet. Die Gefäße der Blase sind stark injiziert, außerdem zahlreiche punktförmige Blutungen auf der Serosa der Blasenwand. Die Nieren sind nicht vergrößert, auf dem Durchschnitt ist ebenfalls nichts auffälliges zu sehen. Das Herz ist mit festen Gerinnseln gefüllt, die sich schwer von der Wand lösen. In der Gegend der Atrioventrikularklappe des rechten Herzens ist eine kleine subendokardiale Blutung. Milz und Lunge normal.

Mikroskopischer Befund: Im Sediment wenig Zylinder und Nierenepithelien.

Herz: Außer sehr wenigen kapillaren Blutungen zwischen den Muskelfasern ist nichts Auffallendes zu sehen. Einzelne Fasern zeigen einen sehr geringen Fettgehalt.

Leber: Besonders die Peripherie der Läppchen zeigt einen mittleren Fettgehalt. An der Struktur der Leberzellen ist nichts Abnormes. Auch im Alkoholpräparat sind keine bemerkenswerten Veränderungen der Leber zu sehen.

Niere: Gefrierschnitt, Sudan III. Rinde vollkommen fettfrei. Spuren von Fett in den Epithelien der Schleife. Im Papillargebiet vereinzelt fetthaltige Zylinder.

Alkoholfixierung, Kernfärbung: Die ganze Niere bes. die Rindenpartie ist sehr blutreich, alle Kapillaren sehr stark gefüllt. Die Epithelien der Harnkanäle zeigen keinerlei Zerfallserscheinungen. Kleine Kapselexsudate der Glomeruli. In einigen Bowmanschen Kapseln, einigen geraden Harnkanälchen und Ductus papillares findet man vereinzelt ausgetretene Erythrozyten.

Ergebnis: Nach intravenöser Einspritzung von 19,6 mg Anfangssapogenin = 2,8 g der Radix Sarsaparillae Veracruz starb das Tier nach 25 Stunden. Pro kg hat es 10,8 mg Sapogenin = 1,5 g Wurzel erhalten. Eine Nephritis hat die Einspritzung nicht herbeigeführt. Die mikroskopischen Veränderungen auch an Herz und Lunge sind wie die der Niere so geringfügig, daß durch sie unmöglich ein so plötzlicher Tod herbeigeführt werden konnte. Wir müssen hier wohl eine nervöse Wirkung zu Hilfe nehmen, um den Tod zu erklären.

VII. Tierversuch.

Als Giftlösung werden die aus der frischen Quillajarinde hergestellten Anfangssapogenine

der beiden Quillajasaponine benutzt. 1 ccm = 1,3 mg Sapogenin = 0,1 g Rinde.

Einem 2000 g schweren Kaninchen werden am 26. III. 14 ccm der Lösung in eine Ohrvene gespritzt. 27. sehr viel Harn, kein Eiweiß; 20 ccm intravenös. 28. kein Eiweiß im Harn, 20 ccm intravenös. 29. Befinden gut, kein Eiweiß; 30 ccm intravenös. 30. kein Eiweiß in der normalen Harnmenge. Da beide Ohren ödematös verdickt sind, wird die Lösung weiterhin subkutan appliziert. 30 ccm subkutan. 31. sehr wenig Harn, kein Eiweiß; 30 ccm subkutan. In der Nacht zum 1. IV, gestorben, 10 ccm Urin im Glas, darin Eiweiß.

Sektion: Die Gegend der Injektionsstellen ödematös infiltriert. Die Baucheingeweide zeigen nichts Besonderes. In der Blase ist kein Urin. Leber und Milz normal. Die Nieren sind äußerlich unverändert, beim Durchschneiden fällt der Blutreichtum der Markrindenschicht auf. Das Herz ist klein, linker Ventrikel sehr schlaff. Unterhalb der Aortenklappe einige punktförmige Blutungen erkennbar.

Mikroskopische Untersuchung: Im Sediment des letzten Harns einzelne granulierte Zylinder, die z. T. Nierenepithelien tragen. Diese zeigen mit Sudan III reichlich Fettropfen im Protoplasma.

Herz: Nicht fetthaltig, einige kleine kapilläre Blutungen, Veränderungen der Muskelfasern sind nicht zu sehen.

Leber: Sudan III. Fettgehalt im ganzen sehr gering. Ungleichmäßig über die Läppchen verteilt finden sich einzelne sehr stark fetthaltige Epithelien, häufig mit fehlender Kernfärbung, ihre Zahl ist aber gering. Die übrigen Leberzellen sind unverändert. Alkoholfixierung: ergibt nichts Besonderes.

Nieren: Epithelien fettfrei, Spuren von orangefarbigen feinsten Tröpfchen (lipoides Pigment) in der Schleifenregion. In sehr wenigen geraden Harnkanälchen Zylinder und zerfallende Zellen. Glomeruli ohne Veränderungen.

Ergebnis: Zusammen erhielt das Tier 144 ccm = 187,2 mg Sapogenin der Quillaja, 14,4 g der Rinde entsprechend; pro kg Körpergewicht beträgt dies

93,6 mg Sapogenin, entsprechend 7,2 g Rinde. Beinahe 0,1 g des Giftes pro kg waren also nötig um das Tier zu töten. Trotz der langen Wirkungszeit hatten sich keine wesentlichen mikroskopisch sichtbaren Veränderungen der Organe gebildet. Namentlich waren keine erheblichen Nierenalterationen vorhanden.

VIII. Tierversuch.

Das verwendete Sapogenin entstammt dem von Sthamer-Hamburg bezogenen Saponin der Quillajarinde aus dem sauren und neutralen Anteil. 1 ccm = 5,4 mg Anfangssapogenin.

Am 20. III. werden einem mittelgroßen Kaninchen 10 ccm der Lösung (54 mg) unter die Haut gespritzt. 21. III. kein Eiweiß; 10 ccm subkutan (54 mg). 22. III. Sehr geringe Harnmenge, 10 ccm subkutan (54 mg). 23. III. Im Harn kein Eiweiß, das Tier frißt gut; 10 ccm (54 mg) subkutan. 24. III. wenig Harn, kein Eiweiß, 15 ccm subkutan (81 mg). 25. III. Viel Harn, 20 ccm subkutan (108 mg). 26. III. Im Harn kein Eiweiß, das Tier fängt an, stark abzumagern, obwohl es stets frißt. 27. III. 30 ccm subkutan (162 mg). 28. III. normale Harnmenge, kein Eiweiß, 30 ccm subkutan (162 mg). 29. III. Das Tier ist frisch, frißt tüchtig, nimmt aber dabei ab. Im Harn kein Eiweiß. 35 ccm subkutan (189 mg). 30. III. bis 1. IV. eine Spur Eiweiß im Harn. Der Versuch wird abgebrochen.

Ergebnis: Innerhalb von 10 Tagen hat das Kaninchen 1,03 g Sapogenine der beiden Quillajasaponine unter die Haut gespritzt bekommen, die es gut vertragen hat. Eine geringe vorübergehende Nierenschädigung ist allerdings in den letzten Tagen aufgetreten; aber trotzdem kann man aus dem Versuche schließen, daß die Quillajasapogenine

trotz beträchtlicher hämolytischer Wirkung im Reagenzglas auf stark verdünntes Blut im lebenden Organismus nur schwache Giftwirkung entfalten.

Endergebnis.

Fassen wir nun das Ergebnis aller Tierversuche zusammen, so haben sich nach subkutaner sowie nach intravenöser Sapogenin-Einspritzung in keinem Falle auf Hämolyse des Blutes verdächtige Anzeichen gefunden, trotzdem sämtliche verwandte Sapogenine im Reagenzglas hämolytische Wirkungen besitzen. Wohl aber fand sich bei jeder mikroskopischen Untersuchung toxische Nierenschädigung, die in mehr oder weniger ausgedehntem Grade das tubuläre Nierenparenchym betraf; nebenbei geringe Verfettung der Leber und des Herzens. Nach meiner früher gegebenen zusammenfassenden Übersicht über toxische Nierenschädigungen glaube ich, daß die von den Sapogeninen erzeugten Nierenschädigungen den durch Metallgifte hervorgerufenen am nächsten stehen. Die Alterationen der Organe sind aber nicht in allen Fällen derart, daß sie den Tod herbeigeführt haben müssen. Es dürfte vielmehr nebenbei noch eine Schädigung wichtiger Nervenzentren mit im Spiele sein.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. R. Kobert, spreche ich auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aus für seine liebenswürdige Unterstützung.

Einteilung.

Seite

I. Einleitung 5

II. Welche Sapogenine wurden bisher untersucht und wie wirken sie? 6

III. Wie bekommt man die Sapogenine? Unterscheidung zwischen Anfangs- und Endsapogeninen 9

IV. Eigene Versuche mit Sapogeninen 13

1. Versuche mit Senegasapogenin 14

2. Versuche mit Quillajaanfangssapogenin 18

3. Versuche mit Bassiasapogenin 24

4. Versuche mit dem Anfangssapogenin der Sarsaparille Veracruz 28

5. Versuche mit Sapogeninen der Saponaria alba . 30

V. Was weiß man über die Wirkung der Sapogenine und Saponine auf den Tierorganismus? 37

VI. Über Toxische Nierenveränderungen 41

VII. Eigene Tierversuche mit Sapogeninen 45

Lebenslauf.

Ich, Franz Fritz Thieme, wurde am 9. Nov. 1887 zu Pulsnitz, Kgr. Sachsen, geboren als Sohn des Braumeisters Robert Thieme und seiner Ehefrau Martha, geborenen Kleeberg. Von der Quinta besuchte ich das Kgl. Gymnasium zu Luckau, woselbst ich nach 8 Jahren die Reifeprüfung bestand. Ich besuchte die Universitäten Freiburg (Breisgau), Leipzig, Erlangen, wo ich Ende des V. Semesters die ärztliche Vorprüfung ablegte. Von meinen fünf klinischen Semestern studierte ich ein Semester in Berlin und vier in Rostock.